CORONAVÍRUS
COVID-19

Tratamento farmacológico para casos internados com SARS-COV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Abril/2020
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Tratamento farmacológico para casos internados com SARS-COV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Brasília-DF
Abril de 2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: tratamento farmacológico imunomodulador para casos internados com SARS-CoV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. OBJETIVO

Análise da Proposta de tratamento farmacológico imunomodulador para casos internados com SARS-CoV-2 – versão 30/03/2020 (Versão número 2) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

2. DA ANÁLISE

O protocolo em questão propõe estadiamentos da doença SARS-CoV-2, bem como possíveis tratamentos (**TABELA 1**).

TABELA 1: estágios da SARS-COV-2 e os tratamentos propostos pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

ESTÁGIO	TRATAMENTO PROPOSTO
Estágio I	Repouso e alívio dos sintomas.
Estágio II	Hidroxicloroquina 400 mg ou Cloroquina 250 mg; Heparina sódica.
Estágio III	Hidroxicloroquina 400 mg ou Cloroquina 250 mg; Heparina sódica; Dexametasona; Imunoglobulina G humana; Tocilizumabe.

Os autores da proposta do HC de Ribeirão Preto utilizaram as seguintes referências: Mehta et al. (2020); Siddiqu et al. (2020) e Fardet et al. (2014). Para elaboração desta Nota Técnica, foi realizada uma análise das referências citadas na proposta do HC e outras complementares.

O espectro clínico da infecção por coronavírus é amplo e se apresenta desde um resfriado a acometimento pulmonar grave. A manifestação da COVID-19 é principalmente respiratória, podendo ocasionar insuficiência respiratória e morte. Os sintomas mais relatados incluem febre, tosse seca, mialgia ou fadiga, pneumonia e dispneia. Sintomas menos comuns incluem cefaleia, diarreia, hemoptise, coriza e tosse com secreção (LI et al., 2020).

O diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica e dos exames físico e laboratorial. Os casos suspeitos devem ser notificados imediatamente, pelo meio de comunicação mais rápida disponível (em até 24 horas), devido à potencial emergência de saúde pública de importância nacional (POUDEL ADHIKARI et al., 2020).

Por ser um vírus novo, ainda não há vacina ou tratamento antiviral específico para tratar a COVID-19. O tratamento atual é sintomático, visando ao alívio dos sintomas. Em casos mais graves, há a necessidade de cuidados de suporte para as complicações ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) para manutenção das funções de órgãos vitais (CDC, 2020; LU, 2020).

No entanto, existem estudos internacionais publicados e em andamento sobre o uso de medicamentos no atendimento a pacientes com COVID-19, que usam diferentes terapias medicamentosas, mas oferecem um nível limitado de evidência. Entre os medicamentos estudados, estão a cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, entre outros.

Para a elaboração de um protocolo clínico ou diretrizes terapêuticas, as recomendações devem ser baseadas em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas, com base na literatura disponível e considerando o contexto epidemiológico e situacional relacionado a condição clínica.

Com relação às evidências, um estudo que avaliou os preditores clínicos de mortalidade por COVID-19 baseando-se em uma análise de dados de 150 pacientes de Wuhan, na China, concluiu que os preditores de morte por COVID-19 incluíram idade, presença de doenças subjacentes, presença de infecção secundária e indicadores inflamatórios elevados no sangue. Os pacientes morreram em decorrência de parada respiratória devido à síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Ademais, os autores sugerem que a mortalidade por COVID-19 pode ser causada por "síndrome da tempestade de citocinas" ativada por vírus ou miocardite fulminante (RUAN et al., 2020).

Mehta et al. (2020) recomendam que, devido a um subgrupo de pacientes com COVID-19 grave apresentar síndrome de tempestade de citocinas, a identificação e o tratamento da hiperinflamação utilizem as terapias aprovadas existentes com perfis de segurança comprovados, visando a atender à necessidade imediata de reduzir o aumento da mortalidade. Os pesquisadores também notaram uma semelhança da COVID-19 com a síndrome hemofagocítica secundária linfo-histocitose (sHLH) – uma hiperinflamação sub-reconhecida, caracterizada por um quadro fulminante e hipercitoquinemia fatal com falência de vários órgãos.

Em adultos, a sHLH é comumente desencadeada por infecções virais (RAMOS-CASALS et al., 2014). Os sintomas comuns são febre incessante, citopenias e hiperferritinemia. O envolvimento pulmonar, inclusive SRAG, ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes (SEGUIN et al., 2016).

O perfil de citocinas semelhante à sHLH está associado à gravidade da COVID-19, sendo caracterizado pelo aumento de (HUANG et al., 2020):

- interleucinas 2 e 7 (IL-2 e IL-7);
- fator estimulador da granulocitecolônia;
- proteína 10 induzível pela interferona gamma;
- proteína inflamatória de macrófagos alfa; e
- fator de necrose tumoral alfa.

Assim como Mehta et al. (2020), Siddiqu et al. (2020) sugerem que sejam avaliados os biomarcadores inflamatórios, tais como:

- interleucinas 2, 6 e 7;
- fator estimulador de granulocitecolônia;
- proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa;
- fator de necrose tumoral alfa;
- proteína C reativa;
- ferritina;
- dímero D;
- troponina; e
- peptídeo natriurético tipo B pro N-terminal.

Mehta e cols. (2020) também citam em seu artigo um estudo realizado em Wuhan, na China, em que a dosagem de ferritina estava elevada nos pacientes que contraíram COVID-19 (1297,6 ng/ml em falecidos e 614 ng/ml em sobreviventes, $p<0,001$) e associam a mortalidade à hiperinflamação.

Dessa maneira, os autores sugerem que todos os pacientes com COVID-19, em estado grave, devem ser rastreados quanto a hiperinflamações e devem ser aferidas algumas dosagens em exames laboratoriais, tais como o aumento da ferritina, a diminuição da contagem de plaquetas e a taxa de sedimentação de eritrócitos. Indica-se ainda o uso do HScore para identificar o subgrupo de pacientes para os quais a imunossupressão possa melhorar as chances de sobrevivência.

Para esses casos, em relação a opções terapêuticas, sugerem-se: esteroides, bloqueio seletivo de citocinas (anakinra ou tocilizumabe), inibição de proteínas JAK (baricitinibe) e imunoglobulina intravenosa (a imunossupressão pode apresentar benefícios na hiperiflamação) (MEHTA et al., 2020; SIDDIQU et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020) .

Siddiqu et al. (2020) fazem uma introdução na qual relacionam pacientes cardiotransplantados ao grupo de risco da COVID-19 e, em seguida, sugerem o estadiamento da COVID-19, de acordo com os sintomas e os possíveis tratamentos, como segue abaixo:

ESTÁGIO	SINTOMAS
Estágio I	Febre, mal-estar e tosse seca.
Estágio IIa	Pneumonia viral, febre, tosse seca.
Estágio IIb	Pneumonia viral, febre, tosse seca e hipóxia.

Estágio III	Pneumonia viral, febre, tosse e hipóxia mais graves e manifestação extrapulmonar com síndrome hiperinflamatória sistêmica; os marcadores de inflamação sistêmica ficam elevados e há diminuição na contagem de células T auxiliares, supressoras e reguladoras.

De acordo com Siddiqu et al. (2020), deve-se evitar o uso de corticosteroides em pacientes no estágio IIa. Contudo, nos estágios subsequentes e diante da necessidade de ventilação mecânica, o uso do corticosteroide pode ser considerado. Eles assinalam que no estágio III da doença, o paciente pode apresentar sHLH, associado a choque, vasoplegia, insuficiência respiratória e até colapso cardiopulmonar, além de acometimento sistêmico.

A utilização da heparina na terapêutica da infecção pela COVID-19 justifica-se uma vez que há um risco relatado de que pacientes com COVID-19 possam desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) (BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, 2020). Além disso, a taxa de TEV em pacientes infectados é similar à de pacientes com doenças inflamatórias ou sepse. Dessa forma, alguns autores sugerem a utilização de terapia anticoagulante para todos os pacientes, a menos que haja contraindicação, como forma de reduzir o risco de transporte e minimizar o risco de transmissão para a equipe ou outros (GUAN, 2020). No entanto, na bula da hidroxicloroquina/cloroquina, existe a contraindicação do uso concomitante com a heparina e um alerta ao risco de trombocitopenia (FIOCRUZ, 2017).

Diante da condição clínica descrita, não são recomendados corticosteroides sistêmicos para o tratamento de pneumonia viral ou SRAG. Além disso, a administração não seletiva ou inadequada de antibióticos deve ser evitada, embora alguns centros os recomendem. Ainda que nenhum tratamento antiviral tenha sido aprovado, várias abordagens foram propostas, como lopinavir/ritonavir (400/100 mg a cada 12 horas), cloroquina (500 mg a cada 12 horas) e hidroxicloroquina (200 mg a cada 12 horas) ou ainda alfainterferona.

Diversas instituições e órgãos públicos no mundo têm se organizado para prover orientações, com o intuito de fornecer aos profissionais de saúde informações consistentes sobre o manejo oportuno, eficaz e seguro de pacientes com COVID-19. Portanto, a prevenção e o tratamento sintomático e de suporte permanecem como primeira alternativa, visando a prevenir e mitigar o efeito da pandemia.

As evidências cientificas existentes ainda são incipientes para formular recomendações de uso de medicamentos específicos, vacinas ou qualquer tecnologia de saúde para tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar de alguns estudos serem promissores, existem muitas limitações metodológicas que impedem a interpretação e extrapolação dos resultados para população acometida.

É preciso precaução ao formular propostas de protocolo de tratamento específico para pacientes com COVID-19 e, por isso, na análise do protocolo proposto pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, consideramos que este ainda necessita de maior embasamento teórico-científico, assim como precisa melhor elucidar quais os possíveis mecanismos de ação envolvidos na atuação dos medicamentos na COVID-19 e seus possíveis eventos adversos.

3. CONCLUSÕES

As referências utilizadas para elaboração da proposta explicam acerca da tempestade inflamatória que ocorre na COVID-19 e sua semelhança à sHLH, contudo, a proposta pouco fala sobre o rastreamento e a conduta de tratamento da hiperinflamação.

A hidroxicloroquina e a cloroquina são tratamento promissores, sendo encontrados 25 estudos em andamento no ClinicalTrials.gov, mas é necessária precaução, sobretudo se forem considerados o baixo nível de evidências atualmente disponível e os possíveis eventos adversos do uso dos medicamentos.

Ressalta-se que a bula da cloroquina não indica o uso concomitante da heparina devido a possíveis eventos adversos, como trombocitopenia.

Também foram encontrados estudos envolvendo o tocilizumabe e a imunoglobulina, mas sem resultados conclusivos.

A presente nota será atualizada quando surgirem novas informações a respeito das tecnologias citadas.

4. REFERÊNCIAS

1. BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. 2020. Disponível em: https://docs.google.com/document/d/e/2PACX-1vQy3gf9ojM60-2M_z6WTmCHj6sEVf17_UWZVnNQjCBraoWplIfFZOYz1rX0dQsYcTXwySqaZULuxNJs/pub#h.qrqptsjtsicc. Acessado em 03/04/2020.
2. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acesso em: 3 abr. 2020.
3. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Farmanguinhos cloroquina**. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/02/Cloroquina-Paciente.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2020.
4. GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa2002032, 28 fev. 2020.
5. HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.
6. LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). **Bioscience Trends**, v. 14, n. 1, p. 69–71, 16 mar. 2020.
7. MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, mar. 2020.
8. POUDEL ADHIKARI, S. et al. **A Literature Review of 2019 Novel Coronavirus During the Early Outbreak Period: Epidemiology, Causes, Clinical Manifestation and Diagnosis, Prevention and Control**. [s.l.] MEDICINE & PHARMACOLOGY, 5 fev. 2020. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0060/v1>. Acesso em: 3 abr. 2020.
9. RAMOS-CASALS, M. et al. Adult haemophagocytic syndrome. **The Lancet**, v. 383, n. 9927, p. 1503–1516, abr. 2014.
10. RICHARDSON, P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. e30–e31, fev. 2020.
11. RUAN, Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Medicine**, 3 mar. 2020.
12. SEGUIN, A. et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **Chest**, v. 149, n. 5, p. 1294–1301, maio 2016.
13. SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, p. S105324982031473X, mar. 2020.

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS
COVID-19